

AN 2003-221653 [21] WPIX

DNC C2003-056420

TI Agents for e.g. treating and preventing malignant tumors inhibiting bone metastasis and relieving pain due to malignant tumors, comprise cyclic peptides having endothelin antagonist activity.

DC B03 B04

IN NAITO, K

PA (TAKE) TAKEDA CHEM IND LTD

CYC 99

PI WO 2003006041 A1 20030123 (200321)\* JA 60<--

RW: AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU

MC MW MZ NL OA PT SD SE SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW

W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK

DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ

LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO

RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

JP 2003089653 A 20030328 (200331) 22

AU 2002318669 A1 20030129 (200452)

ADT WO 2003006041 A1 WO 2002-JP7046 20020711; JP 2003089653 A JP 2002-202564

20020711; AU 2002318669 A1 AU 2002-318669 20020711

FDT AU 2002318669 A1 Based on WO 2003006041

PRAI JP 2001-212303 20010712

AN 2003-221653 [21] WPIX

AB WO2003006041 A UPAB: 20030328

NOVELTY - Agents for treating and preventing malignant tumors comprise a cyclic peptide having endothelin antagonist activity, their salts and prodrugs are new.

DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are also included for an agent for inhibiting bone metastasis and an agent for relieving pain due to malignant tumors comprising a cyclic peptide having endothelin antagonist activity or its salt or prodrug.

ACTIVITY - Cytostatic; Analgesic; Osteopathic.

Tests using LNCaP C4-2 and MCF-7, ZR-75-1 cancers cells are described but no results are given.

MECHANISM OF ACTION - Endothelin-Antagonist.

USE - The agents are used as endothelin antagonists for treating and preventing malignant tumors, inhibiting bone metastasis and relieving pain due to malignant tumors.

Dwg.0/0

AT

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 1 月 23 日 (23.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/006041 A1(51) 国際特許分類:  
A61P 35/00, 35/04, 43/00

A61K 38/00, 38/12,

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07046

(22) 国際出願日: 2002 年 7 月 11 日 (11.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-212303 2001 年 7 月 12 日 (12.07.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内藤 健一郎 (NAITO, Kenichiro) [JP/JP]; 〒562-0045 大阪府 箕面市 瀬川 2 丁目 1 1 番 1 7 号 Osaka (JP).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市淀川区 十三本町 2 丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(54) Title: PREVENTIVES/REMEDIES FOR MALIGNANT TUMOR

(54) 発明の名称: 悪性腫瘍の予防治療剤

(57) Abstract: Preventives/remedies for malignant tumor containing a cyclic peptidic compound having an endothelin antagonism, its salt or a prodrug thereof; bone metastasis inhibitors for malignant tumor containing a cyclic peptidic compound having an endothelin antagonism, its salt or a prodrug thereof; and drugs of relieving pain caused by malignant tumor containing a cyclic peptidic compound having an endothelin antagonism, its salt or a prodrug thereof.

(57) 要約:

本発明は、エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有してなる悪性腫瘍の予防治療剤; エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有してなる悪性腫瘍の骨転移抑制剤; およびエンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有してなる悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤を提供する。

WO 03/006041 A1

## 明細書

## 悪性腫瘍の予防治療剤

## 5 技術分野

本発明は、エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物を含有してなる悪性腫瘍の予防治療剤、悪性腫瘍の骨転移抑制剤および悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤に関する。

## 10 背景技術

エンドセリン（ET）はブタ大動脈内皮細胞の培養上清から単離され、同定された21個のアミノ酸からなる血管収縮性ペプチドである（柳沢ら、ネイチャー（Nature）、332巻、411-415頁、1988年）。その後の研究から、  
15 エンドセリンには少なくとも3つのアイソフォーム（ET-1、ET-2、ET-3）が存在し、エンドセリンの受容体として2つの受容体ETA（血管収縮性のみに関与）及びETB（主に血管弛緩性に関与）が存在することが報告されている。

一方、前立腺癌は米国人男性癌死者数の第二位を占め、進行症例では激痛を伴う造骨性の骨転移が特徴となっており、骨転移の治療は患者の延命だけでなくQOLの改善にも大きく貢献するため、このような症例では原発巣以上に骨病巣が  
20 治療対象としては重要視されている。また、骨転移は乳癌などにも多く見られ、その治療は前立腺癌同様に重要である。エンドセリン-1は骨芽細胞を刺激することが以前より知られていたが、Nelsonら（Nature Medicine 第1巻、944-949、1995年）により、骨転移をもつ前立腺癌患者の血中濃度が有意に高く、また前立腺癌細胞株において発現が確認され、Chiaoら（Br. J. Cancer 第83巻、360-365、2000年）により前立腺癌由来のエンドセリンにより破骨細胞の抑制が起こること、また前  
25 立腺癌細胞による骨の変化がエンドセリンの中和抗体により抑制されることが報

告され、エンドセリンは前立腺癌の骨転移の重要な因子であることが示唆された。エンドセリンを抑制する方法としては、文献中にある中和抗体でも可能であるが、このような方法では生体内のエンドセリン活性をすべて抑制するため、エンドセリン抑制による副作用の問題が予測される。一方、前立腺癌患者の骨転移巣で認められるエンドセリン受容体はA型であることが、Gohjiら(J. Urol  
ogy、第165巻、1033-1036、2001年)により報告された。

エンドセリンの発見以来、エンドセリンが原因で引き起こされる疾病の治療剤の開発を目的として、エンドセリン受容体拮抗作用を有する化合物の探索が精力的に行なわれてきた。その結果、エンドセリン受容体拮抗作用を有する化合物としてEP-A-552489、EP-A-528312、EP-A-499266、WO91/13089、EP-A-436189、EP-A-457195、EP-A-510526、WO92/12991、特開平4-288099、特開平4-244097、特開平4-261198、EP-A-496452、EP-A-526708、EP-A-526642、EP-A-510526、EP-A-460679、WO92/20706、EP-A-626174、EP-A-655463、EP-A-714909、特開平7-173161などが報告されている。これらに記載されている化合物は、高血圧治療剤、心・脳循環疾患治療剤（例えば心筋梗塞等）、腎疾患治療剤、喘息治療剤、抗炎症剤、抗関節炎剤等として有効であることが示唆されているが、具体的に癌を含む悪性腫瘍の予防治療剤として有用であることは記載されていない。

また、エンドセリン受容体拮抗作用を有する化合物の前立腺癌への適用は、非ペプチド性化合物について特開2001-64262、特表2001-506243、特表2000-517329、特表2000-508326に、鎖状のペプチド性化合物についてWO01/00198に開示されているが、エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物の前立腺癌を含む悪性腫瘍への適用は全く知られていない。

エンドセリンを抑制することによる副作用としては頭痛が知られているが、未だ有効な解決策は提案されていないのが現状である。

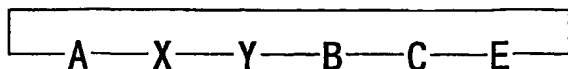
## 発明の開示

本発明は、エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物などのエンドセリン受容体拮抗作用を有する特定構造の化合物を含有する臨床上有用な悪性腫瘍の予防治療剤、悪性腫瘍の骨転移抑制剤および悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記したような事情に鑑み、A型のエンドセリン受容体に拮抗作用を有する物質による、前立腺癌などの骨転移に選択的な抑制薬（延命、疼痛緩和効果なども含む予防治療薬）ならびに悪性腫瘍の予防治療剤について鋭意研究した結果、エンドセリン受容体拮抗作用、特にETAおよびETB受容体の両方に対して優れた拮抗作用を有する特定構造の化合物が、意外にも悪性腫瘍の予防治療剤、悪性腫瘍の骨転移抑制剤および悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤として有効であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

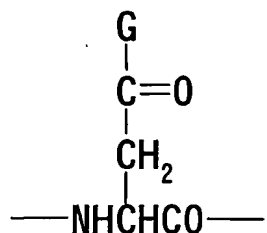
- （1）エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有してなる悪性腫瘍の予防治療剤；
- （2）エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有してなる悪性腫瘍の骨転移抑制剤；
- （3）エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有してなる悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤；
- （4）悪性腫瘍が骨転移を伴う悪性腫瘍である前記（1）ないし（3）記載の剤；
- （5）悪性腫瘍が前立腺癌である前記（1）ないし（3）記載の剤；
- （6）悪性腫瘍が乳癌である前記（1）ないし（3）記載の剤；
- （7）エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物が式〔I〕



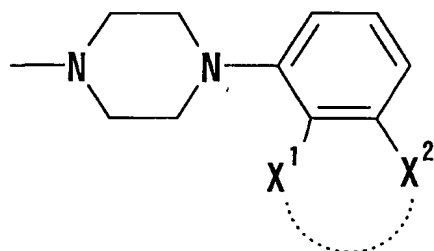
〔式中、X及びYはそれぞれD-、L-又はDL-体の $\alpha$ -アミノ酸残基、AはD-

酸性- $\alpha$ -アミノ酸残基、BはD-又はL-中性- $\alpha$ -アミノ酸残基、CはL- $\alpha$ -アミノ酸残基、Eは芳香環基を有するD- $\alpha$ -アミノ酸残基を示す] で表される環状ヘキサペプチドである前記(1)ないし(3)記載の剤；

(8) Xが式：



[式中、Gは式：

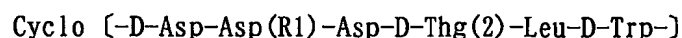


(式中、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基を示すか、X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>とが結合して環を形成する) で表される基を示す] で表される基；Yがアスパラギン酸、グルタミン酸、アラニン、プロリン、ロイシン又はトリプトファン残基；AがD-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-システイン酸、D-ホモシステイン酸、D-β-(5-テトラゾリル)アラニン又はD-2-アミノ-4-(5-テトラゾリル)酪酸残基；BがC<sub>1-6</sub>アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいフェニルグリシン、フェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-チエニルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペリジン-2-カルボン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸及び1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸からなる群から選ばれるD-又はL-

中性- $\alpha$ -アミノ酸残基；Cが $\alpha$ -アミノ基がC<sub>1-6</sub>アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいL-ロイシン、L-ノルロイシン又はL-トリプトファン残基；及びEがD-トリプトファン、D-5-メチルトリプトファン、D-フェニルアラニン、D-チロシン、D-1-ナフチルアラニン、D-2-ナフチルアラニン、D-3-ベンゾチエニルアラニン、D-4-ビフェニルアラニン又はD-ペンタメチルフェニルアラニン残基である前記（7）記載の剤；

（9）Xがトリプトファン、L-（ $\beta$ -4-フェニルピペラジンアミド）アスパラギン酸、L-〔 $\beta$ -4-（2-メトキシフェニル）ピペラジンアミド〕アスパラギン酸、L-N（ $\delta$ ）-フェニルアセチルオルニチン、L-（N<sup>4</sup>-〔インドール-3-イル〕アセチル）オルニチン、L-（4-ベンジルオキシ）プロリン、L-（N<sup>5</sup>-ベンジル）グルタミン又はL-（N（ $\delta$ ）-〔インドール-3-イル〕エチル）アスパラギン残基；YがL-アスパラギン酸又はL-ロイシン残基；AがD-アスパラギン酸残基；BがD-2-チエニルグリシン残基；CがL-ロイシン、L-フェニルアラニン又はL-トリプトファン残基；及びEがD-トリプトファン残基である前記（7）記載の剤；

（10）エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物が式



〔式中、Asp(R1)はアスパラギン酸 $\beta$ -4-フェニルピペラジンアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。〕で表される環状ペプチド又はそのジナトリウム塩である請求項1ないし3記載の剤；

（11）エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする悪性腫瘍の予防治療方法、骨転移抑制方法、又は悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和方法；

（12）悪性腫瘍の予防治療剤、骨転移抑制剤、又は悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤を製造するためのエンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグの使用；

（13）エンドセリン拮抗作用を有する化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを徐放することを特徴とする悪性腫瘍の予防治療剤、骨転移抑制剤、又は悪

性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤；などに関する。

本発明で用いられるエンドセリン拮抗作用を有する化合物は、エンドセリンに結合することにより拮抗するか、または／およびエンドセリン受容体（例えば、  
5 ETA受容体、ETB受容体など）に結合することにより拮抗する化合物のいずれであってもよい。本発明で用いられるエンドセリン拮抗作用を有する化合物はペプチド性でも非ペプチド性でもよく、例えば、EP-A-552, 489、EP-A-499, 266、EP-A-552, 489、WO91/13089、EP-A-436, 189、EP-A-457, 195、JP-A-28809  
10 9/1992、EP-A-496, 452、WO92/20706、WO93/13218、WO93/21219、EP-A-555, 537、JP-A-178890/1993、JP-A-279390/1993、WO93/17701、EP-A-528, 312、EP-A-815, 870、JP-A-244097/1992、JP-A-283600/1992、JP-A-2611  
15 98/1992、WO93/10144などに記載のエンドセリン拮抗作用を有するペプチド性化合物などが好ましく、なかでも、EP-A-436, 189、EP-A-496, 452、WO93/17701、EP-A-528, 312などに記載の環状ペプチド性化合物が特に好ましく用いられ、とりわけ、前記式〔I〕で表される環状ヘキサペプチドが好ましく用いられる。前記式〔I〕で表  
20 される環状ヘキサペプチドがETAおよびETB受容体の両方に対して優れた拮抗作用を有することが、EP-A-528, 312などに記載されている。

本発明で用いられる「エンドセリン拮抗作用を有する化合物」の塩としては、薬学的に許容される塩が挙げられ、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

25 無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；並びにアルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルア



ミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

5 無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

10 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

式〔I〕において、X及びYで表される $\alpha$ -アミノ酸残基の母体となるアミノ酸  
15 は $\alpha$ -アミノ酸ならばどのようなアミノ酸でもよく、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、2-アミノマロン酸、2-アミノアジピン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、オルニチン、2,4-ジアミノ酪酸、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、チオプロリン、アゼチジン-  
20 2-カルボン酸、ピペコリン酸(ピペリジン-2-カルボン酸)、インドリン-2-カルボン酸、テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、セリン、スレオニン、トリプトファン、5-メチルトリプトファン、チロシン、バリン、アロイソロイシン、ノルバリン、ノルロイシン、tert-ロイシン、 $\gamma$ -メチルロイシン、フェニルグリシン、2-アミノ酪酸、システイン酸、ホモシステイン酸、1-ナフチル  
25 アラニン、2-ナフチルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、3-ベンゾチエニルアラニン、4-ビフェニルアラニン、ペンタメチルフェニルアラニン、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサ

ン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸等が挙げられる。

これらの $\alpha$ -アミノ酸に官能基、例えば水酸基、チオール基、アミノ基、イミノ基、カルボキシル基等がある場合、これらの官能基は適当な置換基で置換されていてもよい。

- 5       ここにおいて置換された水酸基としては、例えば $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ（例えばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、 $C_{4-9}$ 脂環状カルボニルオキシ（例えばシクロペンタンカルボニルオキシ、シクロヘキサンカルボニルオキシ等）、 $C_{7-15}$ アリールカルボニルオキシ（例えばベンゾイルオキシ、4-メチルベンゾイルオキシ等）、 $C_{8-16}$ アラルキルカルボニルオキシ（例えばフェニルアセトキシ、2-フェニルプロピオニルオキシ、3-フェニルプロピオニルオキシ、ジフェニルアセトキシ等）、芳香族複素環-アルキルカルボニルオキシ（例えばインドール-2-イルアセトキシ、インドール-3-イルアセトキシ等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*tert*-ブトキシ等）、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ（例えばシクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等）、 $C_{6-12}$ アリールオキシ（例えばフェニルオキシ、4-メチルフェニルオキシ等）、 $C_{7-15}$ アラルキルオキシ（例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメトキシ等）等が挙げられる。置換された水酸基を有する $\alpha$ -アミノ酸としては、例えばO-アセチルセリン、O-アセチルスレオニン、4-アセトキシプロリン、O-ベンゾイルセリン、O-ベンゾイルスレオニン、4-ベンゾイルオキシプロリン、O-フェニルアセチルセリン、O-フェニルアセチルスレオニン、4-フェニルアセトキシプロリン、O-エチルセリン、O-エチルスレオニン、4-エトキシプロリン、O-シクロヘキシルセリン、O-シクロヘキシルスレオニン、4-シクロヘキシルオキシプロリン、O-フェニルセリン、O-フェニルスレオニン、4-フェノキシプロリン、O-ベンジルセリン、O-ベンジルスレオニン、4-ベンジルオキシプロリン、O-ジフェニルメチルセリン、O-ジフェニルメチルスレオニン、4-ジフェニルメトキシプロリン等が挙げられる。
- 10  
15  
20  
25

置換されたチオール基としては、例えば $C_{1-6}$ アルカノイルチオ（例えばホル

- ミルチオ、アセチルチオ、プロピオニルチオ等)、 $C_{4-9}$ 脂環状カルボニルチオ (例えばシクロペンタンカルボニルチオ、シクロヘキサンカルボニルチオ等)、 $C_{7-15}$ アリールカルボニルチオ (例えばベンゾイルチオ、4-メチルベンゾイルチオ等)、 $C_{8-16}$ アラルキルカルボニルチオ (例えばフェニルアセチルチオ、  
5 2-フェニルプロピオニルチオ、3-フェニルプロピオニルチオ、ジフェニルアセチルチオ等)、 $C_{1-6}$ アルキルチオ (例えばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*tert*-ブチルチオ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキルチオ (例えばシクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等)、 $C_{6-12}$ アリールチオ (例えばフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ等)、 $C_{7-15}$ アラルキルチオ (例えばベンジ  
10 ルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ等) 等が挙げられる。置換されたチオール基を有する $\alpha$ -アミノ酸としては、例えばS-アセチルシステイン、S-ベンゾイルシステイン、S-フェニルアセチルシステイン、S-エチルシステイン、S-シクロヘキシルシステイン、S-フェニルシステイン、S-ベンジルシステイン等が挙げられる。
- 15 置換されたアミノ基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例えばN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-*tert*-ブチルアミノ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ (例えばN-シクロペンチルアミノ、N-シクロヘキシルアミノ等)、 $C_{6-12}$ アリールアミノ (例えばN-フェニルアミノ、N- {4-メチルフェニル} アミノ等)、 $C_{7-15}$ アラルキルアミノ (例えばN-ベンジルアミノ、N-  
20 フェネチルアミノ、N- {2-クロロベンジル} アミノ、N- {3-クロロベンジル} アミノ、N- {4-クロロベンジル} アミノ、N- {2-メチルベンジル} アミノ、N- {3-メチルベンジル} アミノ、N- {4-メチルベンジル} アミノ、N- {2-メトキシベンジル} アミノ、N- {3-メトキシベンジル} アミノ、N- {4-メトキシベンジル} アミノ等)、芳香族複素環- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例  
25 えば2-フリルメチルアミノ、3-フリルメチルアミノ、2-チエニルメチルアミノ、3-チエニルメチルアミノ、インドール-2-イルメチルアミノ、インドール-3-イルメチルアミノ) ; 及び置換されたアミド基として、 $C_{1-6}$ 脂肪族アシルアミド (例えばホルムアミド、アセトアミド、プロピオンアミド等)、 $C_{4-9}$ 脂

環状アシルアミド（例えばシクロペンタンカルボニルアミド、シクロヘキサンカルボニルアミド等）、 $C_{7-15}$ アリールアシルアミド（例えばベンズアミド、4-メチルベンズアミド等）、 $C_{8-16}$ アラルキルアシルアミド（例えばフェニルアセトアミド、2-フェニルプロピオンアミド、3-フェニルプロピオンアミド、ジフェニルアセトアミド、1-ナフチルアセトアミド、2-ナフチルアセトアミド等）、芳香族複素環-カルボキサミド（例えばインドール-2-イルカルボキサミド、インドール-3-イルカルボキサミド等）、芳香族複素環-アルキルカルボキサミド（例えばインドール-2-イルアセトアミド、インドール-3-イルアセトアミド等）、スルホニルアミド（例えばベンゼンスルホニルアミド、パラトルエンスルホニルアミド、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニルアミド等）等が挙げられる。

置換されたイミノ基における置換基は、それぞれ上記した置換されたアミノ基又はアミド基の置換基と同様の、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{7-15}$ アラルキル、芳香族複素環- $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられる。

アミノ基が置換された $\alpha$ -アミノ酸としては、例えばN-メチルグリシン(サルコシン)、N-エチルグリシン、N-メチルロイシン、N-エチルロイシン、N-メチルフェニルアラニン、N-エチルフェニルアラニン、N( $\alpha$ )-メチルトリプトファン、N( $\alpha$ )-エチルトリプトファン、N-シクロペンチルグリシン、N-シクロヘキシルグリシン、N-フェニルグリシン、N-フェニルロイシン、N-ベンジルグリシン、N-ベンジルロイシン、N( $\pi$ )-ベンジルヒスチジン、N( $\tau$ )-ベンジルヒスチジン、N( $\pi$ )-フェナシルヒスチジン、N( $\pi$ )-ベンジロキシメチルヒスチジン、N $^{\epsilon}$ -ベンゼンスルホニルアルギニン、N $^{\epsilon}$ -パラトルエンスルホニルアルギニン、N $^{\epsilon}$ -(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル)アルギニン、N( $\epsilon$ )-ベンゼンスルホニルリジン、N( $\epsilon$ )-パラトルエンスルホニルリジン、N( $\epsilon$ )-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル)リジン、N $^{1n}$ -メチルトリプトファン、N $^{1n}$ -エチルトリプトファン、N $^{1n}$ -ホルミルトリプトファン、N $^{1n}$ -アセチルトリプトファン、N( $\epsilon$ )-ベンジルリジン、N( $\epsilon$ )-(2-フリルメチル)リジン、N( $\epsilon$ )-(2-チエニルメチル)リジン、N( $\epsilon$ )-(イン

ドール-3-イルメチル)リジン、N( $\epsilon$ )-フェニルアセチルリジン、N( $\epsilon$ )-  
 ( {2-フリル} アセチル)リジン、N( $\epsilon$ )- ( {2-チエニル} アセチル)リジン、  
 N( $\epsilon$ )- ( {インドール-3-イル} アセチル)リジン、N( $\epsilon$ )-ベンゾイルリジン、  
 N( $\epsilon$ )- (3-フェニルプロピオニル)リジン、N( $\delta$ )-ベンジルオルニチン、N  
 5 ( $\delta$ )- (2-フリルメチル)オルニチン、N( $\delta$ )- (2-チエニルメチル)オルニチン、  
 N( $\delta$ )- (インドール-3-イルメチル)オルニチン、N( $\delta$ )-ベンゾイルオルニチン、  
 N( $\delta$ )-フェニルアセチルオルニチン、N( $\delta$ )- (3-フェニルプロピオニル)オル  
 ニチン、N( $\delta$ )- ( {2-メチルフェニル} アセチル)オルニチン、N( $\delta$ )- ( {3-  
 メチルフェニル} アセチル)オルニチン、N( $\delta$ )- ( {4-メチルフェニル} アセチ  
 10 ル)オルニチン、N( $\delta$ )- ( {2-クロロフェニル} アセチル)オルニチン、N( $\delta$ )-  
 ( {3-クロロフェニル} アセチル)オルニチン、N( $\delta$ )- ( {4-クロロフェニル}  
 アセチル)オルニチン、N( $\delta$ )- ( {2-メトキシフェニル} アセチル)オルニチン、  
 N( $\delta$ )- ( {3-メトキシフェニル} アセチル)オルニチン、N( $\delta$ )- ( {4-メトキ  
 シフェニル} アセチル)オルニチン、N( $\delta$ )- (4-ビフェニルアセチル)オルニチ  
 15 ン、N( $\gamma$ )-ベンジル-2,4-ジアミノ酪酸、N( $\gamma$ )- (2-フリルメチル)-2,4-  
 ジアミノ酪酸、N( $\gamma$ )- (2-チエニルメチル)-2,4-ジアミノ酪酸、N( $\gamma$ )- (イ  
 ンドール-3-イルメチル)-2,4-ジアミノ酪酸、N( $\gamma$ )-ベンゾイル-2,4-ジア  
 ミノ酪酸、N( $\gamma$ )-フェニルアセチル-2,4-ジアミノ酪酸、N( $\gamma$ )- (3-フェニ  
 ルプロピオニル)-2,4-ジアミノ酪酸、N( $\gamma$ )- (2-フリルアセチル)-2,4-ジ  
 20 アミノ酪酸、N( $\gamma$ )- (2-チエニルアセチル)-2,4-ジアミノ酪酸、N( $\gamma$ )-  
 ( {インドール-3-イル} アセチル)-2,4-ジアミノ酪酸等が挙げられる。

置換されたカルボキシル基としては、例えばカルバモイル基(-CONH<sub>2</sub>)、C<sub>1-6</sub>  
 アルキルカルバモイル (例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、n-  
 プロピルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル等)、C<sub>3-8</sub>シクロアル  
 25 キルカルバモイル (例えばシクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバ  
 モイル等)、C<sub>6-12</sub>アリールカルバモイル (例えばフェニルカルバモイル、  
 {4-メチルフェニル} カルバモイル等)、C<sub>7-15</sub>アラルキルカルバモイル (例  
 えばベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、{1,2-ジフェニルエチ

ル}カルバモイル等)、{芳香族複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル}カルバモイル(例えば[2-{インドール-2-イル}エチル]カルバモイル、[2-{インドール-3-イル}エチル]カルバモイル等)、ピペリジノカルボニル、ピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-C<sub>1-6</sub>アルキルピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-メチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-エチルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-シクロペンチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-シクロヘキシルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-5ないし7員異項環ピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-ピリジルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-フリルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-チエニルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>6-12</sub>アリールピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-フェニルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-{4-メチルフェニル}ピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>7-15</sub>アラルキルピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-ベンジルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-フェネチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-{1,2-ジフェニルエチル}ピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-{芳香族複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル}ピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-[2-{インドール-2-イル}エチル]ピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-[2-{インドール-3-イル}エチル]ピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>1-6</sub>脂肪族アシルピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-アセチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-プロピオニルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>4-9</sub>脂環状アシルピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-シクロペンタンカルボニルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-シクロヘキサンカルボニルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>7-15</sub>アリールアシルピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-ベンゾイルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-{4-メチルベンゾイル}ピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>8-16</sub>アラルキルアシルピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-フェニルアセチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-{2-フェニルプロピオン}ピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-{3-フェニルプロピオニル}ピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-ジフェニルアセチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-{1-ナフチルアセチル}ピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-{2-ナフチルアセチル}ピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-{芳香族複素環-カルボニル}ピペラジンカルボニル(例えばN<sup>4</sup>-{インドール-2-イルカルボニル}ピ

ペラジンカルボニル、 $N^4$ -{インドール-3-イルカルボニル} ピペラジンアミド等)、 $N^4$ -{芳香族複素環-アルキルカルボニル} ピペラジンカルボニル (例えば $N^4$ -{インドール-2-イルアセチル} ピペラジンカルボニル、 $N^4$ -{インドール-3-イルアセチル} ピペラジンカルボニル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル (例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $n$ -プロポキシカルボニル等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシカルボニル (例えばシクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等)、 $C_{7-15}$ アラルキルオキシカルボニル (例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル等) 等が挙げられる。上記したカルバモイル基の中には $\alpha$ -アミノ酸とのアミドやオリゴペプチド (例えばジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド等) とのアミドも含まれる。

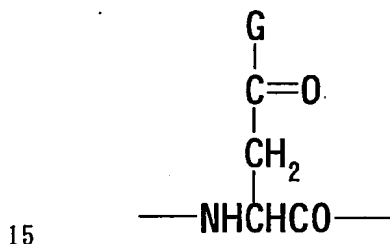
カルボキシ基が置換された $\alpha$ -アミノ酸としては、例えば $N^4$ -メチルアスパラギン、 $N^4$ -フェニルアスパラギン、 $N^4$ -ベンジルアスパラギン、 $N^4$ -フェネチルアスパラギン、 $N^4$ -(2-{インドール-3-イル} エチル)アスパラギン、 $N^5$ -メチルグルタミン、 $N^5$ -フェニルグルタミン、 $N^5$ -ベンジルグルタミン、 $N^5$ -フェネチルグルタミン、 $N^5$ -(2-{インドール-3-イル} エチル)グルタミン、アスパラギン酸  $\beta$ -メチルエステル、アスパラギン酸  $\beta$ -シクロプロピルエステル、アスパラギン酸  $\beta$ -ベンジルエステル、アスパラギン酸  $\beta$ -フェネチルエステル、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -フェニルピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(2-メチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(3-メチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(4-メチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(2-メトキシフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(3-メトキシフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(4-メトキシフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(2-クロロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(3-クロロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(4-クロロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ - $N^4$ -(4-ニトロフェニル)ピペ

ラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ -N<sup>4</sup>-(4-フルオロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ -N<sup>4</sup>-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ -N<sup>4</sup>-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジンアミド、ア  
 5  $\beta$ -N<sup>4</sup>-(2-ピリジル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸  $\beta$ -N<sup>4</sup>-(2-ピリミジル)ピペラジンアミド、グルタミン酸  $\gamma$ -メチルエステル、グル  
 タミン酸  $\gamma$ -シクロプロピルエステル、グルタミン酸  $\gamma$ -ベンジルエステル、グ  
 ルタミン酸  $\gamma$ -フェネチルエステル等が挙げられる。

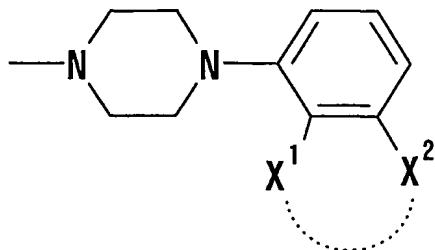
式〔I〕において、X又はYで表される $\alpha$ -アミノ酸残基の母体となる $\alpha$ -アミ  
 ノ酸はD体、L体、DL体のいずれでもよいが、X、YのいずれもL体がより好  
 10 ましい。

Yとしては、アスパラギン酸、グルタミン酸、アラニン、プロリン、ロイシン  
 及びトリプトファンからなる群から選ばれるアミノ酸残基が好ましく、とりわけ  
 L-アスパラギン酸残基が好ましい。

Xとしては、好ましくは次の式

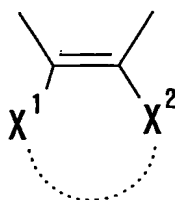


で表される基を示し、ここにおいて、Gは部分構造式



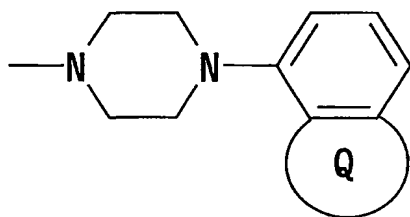
(式中、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ  
 基、ハロゲン原子又はニトロ基を示し、





は $X^1$ 及び $X^2$ とが結合して環を形成してもよいことを示す。)で表される基を示す。 $X^1$ 又は $X^2$ で表される $C_{1-6}$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ so-プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ so-ブチル、 $t$ ert-ブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -ヘキシル等が用いられ、特にメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ so-プロピル等の $C_{1-3}$ アルキル基等が好ましく、中でもメチルが好ましい。 $X^1$ 又は $X^2$ で表される $C_{1-6}$ アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、 $n$ -ブトキシ、 $n$ -ペンチルオキシ、 $n$ -ヘキシルオキシ等が用いられ、特にメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ等の $C_{1-3}$ アルコキシ基等が好ましく、中でもメトキシ、エトキシが好ましい。 $X^1$ 又は $X^2$ で表されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられ、特に塩素が好ましい。

$X^1$ と $X^2$ とが結合して環を形成する場合、Gは、式



で表される基が好ましい。環Qとしては、例えばO、N、S等のヘテロ原子を1ないし3個程度含んでいてもよい4ないし7員環（環状炭化水素環、複素環等）等が用いられる。

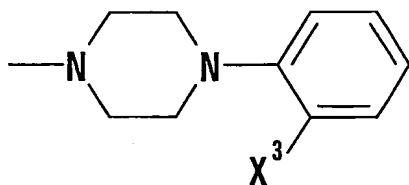
環Qの内、環状炭化水素環としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3ないし8のシクロアルキル基、例えばシクロプロペニル、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘ

キセニル等の炭素数3ないし8のシクロアルケニル基、例えばフェニル、1-又は2-ナフチル、1-, 2-又は9-アントリル、1-, 2-, 3-, 4-又は9-フェナントリル、1-, 2-, 4-, 5-又は6-アズレニル等の炭素数6ないし14のアリール基等から誘導される環などが用いられる。

- 5 環Qの内、複素環環としては、例えば2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、2-又は3-ピロリル、2-, 4-又は5-オキサジニル、2-, 4-又は5-チアゾリル、3-, 4-又は5-ピラゾリル、2-, 4-又は5-イミダゾリル、3-, 4-又は5-イソオキサゾリル、3-, 4-又は5-イソチアゾリル、3-又は5-(1, 2, 4-オキサジアゾリル)、1, 3, 4-オキサジアゾリル、3-又は5-(1, 2, 4-チアジアゾリル)、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1H-又は2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-, 3-又は4-ピリジル、N-オキシド-2-, 3-又は4-ピリジル、2-, 4-又は5-ピリミジニル、N-オキシド-2-, 4-又は5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、オキソイミダジニル、ジオキソトリアジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピラニル、チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、3-又は4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-又は4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えばベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1, 5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1, 8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性又は3環性縮
- 10
- 15
- 20
- 25

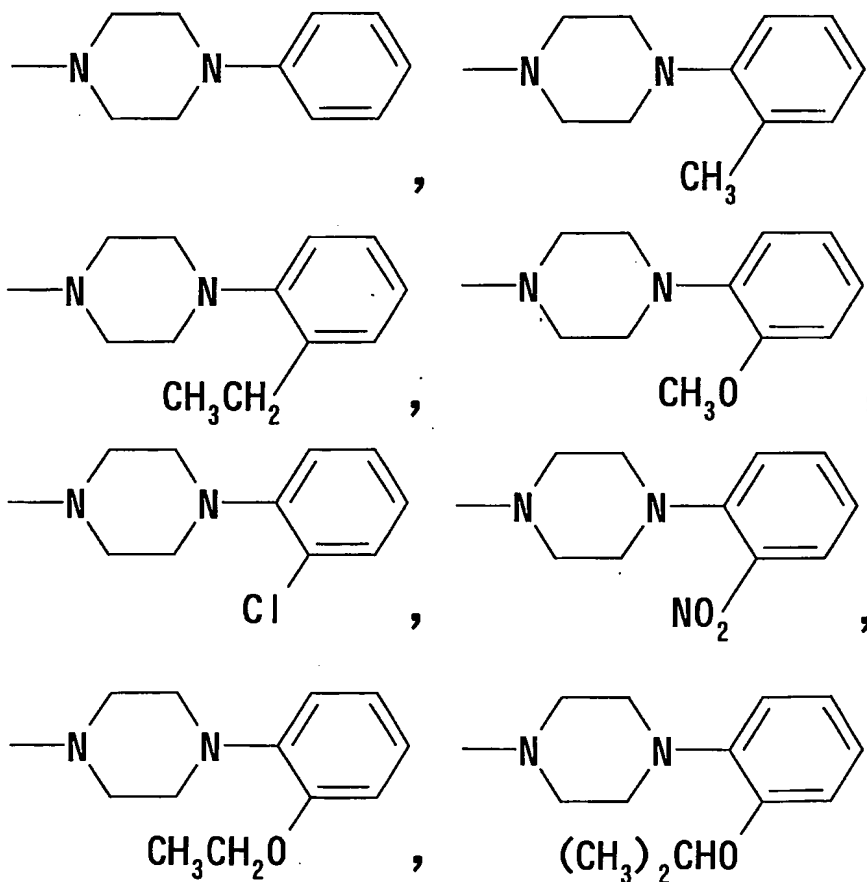
合環基等の炭素原子以外に例えば酸素原子、硫黄原子、窒素原子等のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員環基又はその縮合環基等から誘導される環が用いられる。

上記したものの中でも、Gは式

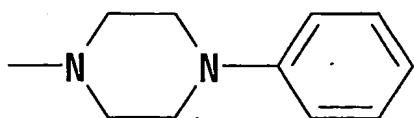


5

( $X^3$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基を示す。)で表される基が好ましい。その具体例を挙げれば、例えば



等であり、とりわけ



が好ましい。即ち、Xとしてはアスパラギン酸β-4-フェニルピペラジニアミド残基が最も好ましい。また、Gには、D体、L体、DL体のいずれも含まれるが、中でもL体が好ましい。

- 5 式〔I〕において、Aで表されるD-酸性-α-アミノ酸残基の母体となるアミノ酸としては、例えば側鎖にカルボキシル基、スルホニル基又はテトラゾリル基のような酸性基を有するアミノ酸が挙げられる。その具体例としては、D-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-システイン酸、D-ホモシステイン酸、D-β-(5-テトラゾリル)アラニン、D-2-アミノ-4-(5-テトラゾリル)酪酸等が挙げ  
10 られるが、特にD-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-システイン酸が好ましい。Aとしては、D-アスパラギン酸残基が最も好ましい。

- 式〔I〕において、Bで表される中性-α-アミノ酸残基の母体となるアミノ酸としては、例えばアラニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、アロイソロイシン、ノルロイシン、tert-ロイシン、γ-メチルロイシン、フェ  
15 ニルグリシン、フェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペコリン酸(ピペリジン-2-カルボン酸)、2-チエニルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミ  
20 ノシクロヘキサン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸、2-シクロペンチルグリシン、2-シクロヘキシルグリシン等のα-アミノ酸が挙げられる。上記の中性-α-アミノ酸にL体とD体が存在する場合はD体の方が好ましい。中でも、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>5-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>7-11</sub>アラルキ  
25 ル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はC<sub>1-6</sub>アルカノイル基で置換されていてよい酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環基を有していてもよいD-中性-α-アミノ酸残

基が好ましく、とりわけD-ロイシン、D-アロイソロイシン、D-tert-ロイシン、D- $\gamma$ -メチルロイシン、D-フェニルグリシン、D-2-チエニルアラニン、D-2-チエニルグリシン、D-3-チエニルグリシン、D-2-シクロペンチルグリシンがより好ましい。Bとしては、D-2-チエニルグリシン残基が最も好ましい。これらの中性- $\alpha$ -アミノ酸の $\alpha$ -アミノ基はC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル等）で置換されていてもよい。このような $\alpha$ -アミノ酸としては、例えばN-メチルロイシン、N-メチルアロイソロイシン、N-メチル-tert-ロイシン、N-メチル- $\gamma$ -メチルロイシン、N-メチルフェニルグリシン等が挙げられ、これらもD体の方が好ましい。

10 Bは好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいフェニルグリシン、フェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-チエニルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペリジン-2-カルボン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸及び1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸からなる群から選ばれるD-又はL-中性- $\alpha$ -アミノ酸残基である。このうち好ましくはD-中性- $\alpha$ -アミノ酸残基である。

20 式〔I〕において、Cで表されるL- $\alpha$ -アミノ酸残基の母体となるアミノ酸としては、例えばグリシン、L-アラニン、L-バリン、L-ノルバリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-tert-ロイシン、L-ノルロイシン、L-メチオニン、L-2-アミノ酪酸、L-セリン、L-スレオニン、L-フェニルアラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-アスパラギン、L-グルタミン、L-リジン、L-トリプトファン、L-アルギニン、L-チロシン、L-プロリン等、通常一般に知られているL- $\alpha$ -アミノ酸が挙げられ、特にL-ロイシン、L-ノルロイシン、L-トリプトファンが好ましい。CとしてはL-ロイシン残基が最も好ましい。これらのL- $\alpha$ -アミノ酸の $\alpha$ -アミノ基はC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル等）で置換されていてもよい。このような

L- $\alpha$ -アミノ酸としては、例えばL-N-メチルロイシン、L-N-メチルノルロイシン、L-N( $\alpha$ )-メチルトリプトファン等が挙げられる。

式 [I] において、Eで表される芳香環基を有するD- $\alpha$ -アミノ酸残基の母体となるアミノ酸としては、例えば側鎖に芳香環基を有するD- $\alpha$ -アミノ酸が挙げられる。その具体例としては、D-トリプトファン、D-5-メチルトリプトファン、D-フェニルアラニン、D-チロシン、D-1-ナフチルアラニン、D-2-ナフチルアラニン、D-3-ベンゾチエニルアラニン、D-4-ビフェニルアラニン、D-ペンタメチルフェニルアラニン等が挙げられ、D-トリプトファン、D-5-メチルトリプトファンが好ましい。中でもD-トリプトファンがより好ましい。これらの芳香環を有するD- $\alpha$ -アミノ酸の $\alpha$ -アミノ基はC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル等）で置換されていてもよく、また、D-トリプトファンのインドール環のアミノ基はC<sub>1-6</sub>アルキル（例えばメチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル等）、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル（例えばシクロペンチル、シクロヘキシル等）、C<sub>6-12</sub>アリール（例えばフェニル、4-メチルフェニル等）、C<sub>7-15</sub>アラルキル（例えばベンジル、フェネチル等）等の炭化水素基やC<sub>1-6</sub>脂肪族アシル（好ましくはC<sub>1-6</sub>アルカノイル）（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル等）、C<sub>4-9</sub>脂環状アシル（好ましくはC<sub>5-7</sub>シクロアルキルカルボニル）（例えばシクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等）、C<sub>7-15</sub>アリールアシル（好ましくはC<sub>6-12</sub>アリールカルボニル）（例えばベンゾイル、4-メチルベンゾイル等）、C<sub>8-16</sub>アラルキルアシル（好ましくはC<sub>6-12</sub>アリール-C<sub>2-4</sub>アルカノイル）（例えばフェニルアセチル、2-フェニルプロピオニル、3-フェニルプロピオニル、ジフェニルアセチル等）、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）等のアシル基で置換されていてもよい。このような $\alpha$ -アミノ酸としては、例えばD-N( $\alpha$ )-メチルトリプトファン、D-N-メチルフェニルアラニン、D-N-メチルチロシン、D-N<sup>1n</sup>-メチルトリプトファン、D-N<sup>1n</sup>-エチルトリプトファン、D-N<sup>1n</sup>-ホルミルトリプトファン、D-N<sup>1n</sup>-アセチルトリプトファン等が挙げられる。中でもD-N<sup>1n</sup>-メチルトリプトファン、D-

$N^{1n}$ -ホルミルトリプトファン、 $D-N^{1n}$ -アセチルトリプトファンがより好ましい。Eとしては、 $D$ -トリプトファン残基が最も好ましい。

式〔I〕で表わされるペプチド又はその塩の好ましい具体例は次のようなものである。

- 5        XがL体、YがL体、AがD-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-システイン酸及びD-テトラゾリルアラニン残基からなる群から選ばれる基、BがD体、Bが1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸及び1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸残基からなる群から
- 10        選ばれる基、BがD-ロイシン、D-アロイソロイシン、D-tert-ロイシン、D- $\gamma$ -メチルロイシン、D-フェニルグリシン、D-2-チエニルグリシン、D-3-チエニルグリシン、D-2-シクロペンチルグリシン、D-フェニルアラニン、D-2-チエニルアラニン、D-バリン、D-2-フリルグリシン及びD-3-フリルグリシン残基からなる群から選ばれる基、CがL-ロイシン、L-イソロイシン、
- 15        L-バリン、L-ノルロイシン及び芳香族基を有するL- $\alpha$ アミノ酸残基からなる群から選ばれる基、EがD-トリプトファン又はその誘導体、D-1-ナフチルアラニン、D-2-ナフチルアラニン、D-ベンゾチエニルアラニン、D-4-ビスフェニルアラニン及びD-ペンタメチルフェニルアラニン残基からなる群から選ばれる基、D-トリプトファンの誘導体が、 $D-N^{1n}$ -メチルトリプトファン、 $D-N^{1n}$ -ホルミルトリプトファン及び $D-N^{1n}$ -アセチルトリプトファン残基からなる群から選ばれる基である。
- 20

さらに好ましい具体例は次のようなものである。

- AがD-アスパラギン酸残基；Xがトリプトファン、L-( $\beta$ -4-フェニルピペラジンアミド)アスパラギン酸、L-[ $\beta$ -4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンアミド]アスパラギン酸、L-N( $\delta$ )-フェニルアセチルオルニチン、L-( $N^4$ -[インドール-3-イル]アセチル)オルニチン、L-(4-ベンジルオキシ)プロリン、L-( $N^5$ -ベンジル)グルタミン又はL-(N( $\delta$ )-[インドール-3-イル]エチル)アスパラギン残基；YがL-ロイシン、L-アスパラギン酸又はL-
- 25

O-ベンジルセリン残基；BがD-ロイシン、D- $\gamma$ -メチルロイシン、D-2-チエニルグリシン又はD-3-チエニルグリシン残基；CがL-ロイシン、L-フェニルアラニン及びL-トリプトファン残基からなる群から選ばれる基；及びEがD-トリプトファン残基である。

5       また、以下のものも好ましい。

Xがトリプトファン、L- ( $\beta$ -4-フェニルピペラジンアミド) アスパラギン酸、L- [ $\beta$ -4- (2-メトキシフェニル) ピペラジンアミド] アスパラギン酸、L-N( $\delta$ )-フェニルアセチルオルニチン、L- (N<sup>4</sup>- [インドール-3-イル] アセチル) オルニチン、L- (4-ベンジルオキシ) プロリン、L- (N<sup>5</sup>-ベンジル) グルタミン又はL- (N( $\delta$ )- [インドール-3-イル] エチル) アスパラギン残基；YがL-アスパラギン酸又はL-ロイシン残基；AがD-アスパラギン酸残基；BがD-2-チエニルグリシン残基；CがL-ロイシン、L-フェニルアラニン又はL-トリプトファン残基；及びEがD-トリプトファン残基である。

式 [I] で表される環状ヘキサペプチド又はその塩としては式

15       Cyclo [-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Trp-]

[式中、Asp(R1)はアスパラギン酸 $\beta$ -4-フェニルピペラジンアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。] で表される化合物又はその塩が最も好ましく、その際塩としてはジナトリウム塩が好ましい。

式 [I] で表される化合物はエステルであってもよく、かかるエステルとしては、 $\alpha$ -アミノ酸残基の側鎖としてカルボキシル基を有する場合のアルキルエステル等が用いられる。そのようなアルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等が用いられる。

式 [I] で表される化合物（環状ヘキサペプチド）またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物



(I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、  
5 ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物 (I) の  
10 カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、  
15 シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。  
20

また、化合物 (I) は水和物であってもよい。

さらに、本発明で用いられる「エンドセリン拮抗作用を有する化合物」またはその塩のプロドラッグとしては、前記化合物 (I) のプロドラッグと同様なものなどが挙げられる。

25 また、本発明で用いられる「エンドセリン拮抗作用を有する化合物」は水和物であってもよい。

本発明で用いられるペプチド性化合物は、上記の文献に開示された方法により又はそれらの方法に準じて製造することができ、またペプチド合成の常套手段で

製造しうる。なかでも、環状ヘキサペプチド [I] (式 [I] で表される化合物) はEP-A-5 283 12および特開平6-9 689号公報記載の方法により又はその方法に準じて製造することができ、またペプチド合成の常套手段で製造しうる。

5 即ち、液相合成法、固相合成法のいずれによってもよいが、液相合成法が好ましい場合もある。そのようなペプチド合成の手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば、M. Bodansky 及び M. A. Ondetti 著、ペプチド シンセシス (Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn 及び K. Hofmann 著、ザ プロテインズ (The Proteins)、第2巻、H. Nenrath、R. L. Hill 編集、アカデミック プレス インク、ニューヨーク、1976  
10 年；泉屋信夫他著「ペプチド合成の基礎と実験」丸善(株) 1985年；矢島治明、榊原俊平他著、生化学実験講座1、日本生化学会編、東京化学同人 1977年；木村俊他著、続生化学実験講座2、日本生化学会編、東京化学同人 1987年；J. M. Stewart 及び J. D. Young 著、ソリッド フェイズ ペプチド シンセシス (Solid  
15 Phase Peptide Synthesis)、ピアス ケミカル カンパニー、イリノイ、1984年等に記載された方法、たとえばアジド法、クロリド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法、BOP試薬を用いる方法等が挙げられる。

本発明で用いられる環状ペプチド性化合物は、そのペプチド結合の任意の位置  
20 で2分される2種のフラグメントの一方に相当する反応性カルボキシル基を有する原料と、他方のフラグメントに相当する反応性アミノ基を有する原料をペプチド合成の常套手段で縮合させ、ついで生成物のC末端 $\alpha$ -カルボキシル基及びN末端 $\alpha$ -アミノ基の保護基を同時に又は段階的に除去したのちこの両者を公知の縮合方法により分子内で縮合し環状化合物を得、さらに生成物が保護基を有する  
25 場合、その保護基を常套手段で脱離することにより製造しうる。

上記第一の原料及び他の第二の原料は通常アミノ酸及び／又はペプチドフラグメントであり、これらは両者を結合させることによって目的とする環状ペプチド性化合物若しくはそれらの塩を形成する。これらは通常直鎖若しくは分枝状であ

る。「反応性カルボキシル基」とは即ちカルボキシル基そのもの若しくは活性化されたカルボキシル基を指す。また「反応性アミノ基」とは即ちアミノ基そのもの若しくは活性化されたアミノ基を指す。通常は、上記縮合に作用する2つの官能基の内の一方が活性化されている。該縮合反応に関与しないカルボキシル基及びアミノ基は該縮合反応に入る前に保護されている。

原料の反応に関与すべきでない官能基の保護及び保護基、並びにその保護基の脱離、反応に関与する官能基の活性化等もまた公知の基あるいは公知の手段から適宜選択しうる。

原料のアミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、tert-アミルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタリル、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル等が挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えばアルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2-アダマンチル等のアルキル基）、ベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、4-クロロベンジル、ベンズヒドリル、フェナシル、ベンジルオキシカルボニルヒドラジド、tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジド、トリチルヒドラジド等が挙げられる。

セリンの水酸基は、例えばエステル化又はエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては、例えばアセチル基等の低級脂肪族アシル基、ベンゾイル基等のアリールアシル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の炭酸から誘導される基等が挙げられる。またエーテル化に適する基としては、例えばベンジル基、テトラヒドロピラニル基、tert-ブチル基等である。しかしながら、セリンの水酸基は必ずしも保護する必要はない。

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えばベンジル、2-, 6-

ジクロロベンジル、2-ニトロベンジル、2-ブロモベンジルオキシカルボニル、  
tert-ブチル等が挙げられるが、必ずしも保護する必要はない。

メチオニンハスルホキシドの形で保護しておいてもよい。

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、パラトルエンスルホニル、4-  
5 メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル、2, 4-ジニトロフェニル、  
ベンジルオキシメチル、tert-ブトキシメチル、tert-ブトキシカルボニル、  
トリチル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル等が挙げられるが、必  
ずしも保護する必要はない。

トリプトファンのインドールの保護基としては、ホルミル、2, 4, 6-トリメ  
10 チルベンゼンスルホニル、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホニル、4-メト  
キシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシ  
カルボニル、ジフェニルホスフィノチオイル等が挙げられるが、必ずしも保護す  
る必要はない。

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えば対応する酸無水物、  
15 アジド、活性エステル[アルコール(例えば、ペンタクロロフェノール、2, 4,  
5-トリクロロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、  
パラニトロフェノール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイ  
ミド、N-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシフタルイミド、N-ヒドロキシ  
ベンズトリアゾール)とのエステル]等が挙げられる。原料のアミノ基の活性化  
20 されたものとしては、例えば対応するリン酸アミドが挙げられる。

縮合反応は溶媒の存在下に行うことができる。溶媒としては、ペプチド縮合反  
応に使用しうることが知られているものから適宜選択されうる。例えば無水又は  
含水のジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、クロロホルム、  
ジオキサン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチ  
25 ル、N-メチルピロリドンあるいはこれらの適宜の混合物等が挙げられる。

反応温度は、ペプチド結合形成反応に使用されうることが知られている範囲か  
ら適宜選択され、通常約-20℃ないし30℃の範囲から適宜選択される。

分子内環化反応はペプチドの任意の位置で公知の方法で行なうことができる。

例えば、まず保護されたペプチドのC末端アミノ酸の末端 $\alpha$ -カルボキシル保護基を公知の方法で脱離し、ついでこれを公知の方法で活性化したのちN末端アミノ酸の末端 $\alpha$ -アミノ保護基を公知の方法で脱離するとともに分子内で環化することもできる。あるいは保護されたペプチドのC末端アミノ酸の末端 $\alpha$ -カルボキシル保護基及びN末端アミノ酸の末端 $\alpha$ -アミノ保護基を同時に脱離したのち公知の縮合反応により分子内で環化してもよい。また分子内環化反応は高度希釈下で行なったほうが好ましい場合もある。

保護基の脱離方法としては、例えばPd黒あるいはPd-炭素等の触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液等による酸処理や、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元等も挙げられる。

上記酸処理による脱離反応は、一般に $-20^{\circ}\text{C}$ ないし $40^{\circ}\text{C}$ の温度で行われるが、酸処理においては、アニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、1,4-ブタンジチオール、1,2-エタンジチオールのようなカチオン補足剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2,4-ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1,2-エタンジチオール、1,4-ブタンジチオール等の存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム、希アンモニア等によるアルカリ処理によっても除去される。

このようにして製造されたペプチド性化合物は反応終了後、ペプチドの分離精製手段、例えば、抽出、分配、再沈殿、再結晶、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等によって採取される。

本発明で用いられるペプチド性化合物は自体公知の方法により上記の金属塩、塩基又は塩基性化合物との塩、無機酸付加塩、有機酸塩等として得ることができ、とりわけ薬理学的に許容される酸付加塩、例えば無機酸(例えば塩酸、硫酸、リン酸)あるいは有機酸(例えば酢酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、蔞酸、メタンスルホン酸)等との塩としても得ることができる。

本明細書において、アミノ酸及びペプチド等を略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。

	Gly	: グリシン
5	Sar	: サルコシン (N-メチルグリシン)
	Ala	: アラニン
	Val	: バリン
	Nva	: ノルバリン
	Ile	: イソロイシン
10	aIle	: アロイソロイシン
	Nle	: ノルロイシン
	Leu	: ロイシン
	N-MeLeu	: N-メチルロイシン
	tLeu	: t e r t-ロイシン
15	$\gamma$ MeLeu	: ガンマメチルロイシン
	Met	: メチオニン
	Arg	: アルギニン
	Arg (Tos)	: N <sup>ε</sup> -パラトルエンスルホニルアルギニン
	Lys	: リジン
20	Lys (Mir)	: N(ε)-(4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼン スルホニル)リジン
	Orn	: オルニチン
	Orn (COPh)	: N(δ)-ベンゾイルオルニチン
	Orn (COCH <sub>2</sub> Ph)	: N(δ)-フェニルアセチルオルニチン
25	Orn (COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)	: N(δ)-(3-フェニルプロピオニル)オルニチン
	Orn (COCH <sub>2</sub> -Ind)	: N(δ)-({インドール-3-イル}アセチル)オルニチ ン
	His	: ヒスチジン

	His (Bom)	: N( $\pi$ )-ベンジルオキシメチルヒスチジン
	His (Bzl)	: N( $\tau$ )-ベンジルヒスチジン
	Asp	: アスパラギン酸
	Asn(CH <sub>2</sub> Ph)	: N <sup>4</sup> -ベンジルアスパラギン
5	Asn(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)	: N <sup>4</sup> -フェネチルアスパラギン
	Asn(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Ind)	: N <sup>4</sup> -(2-{インドール-3-イル}エチル) アスパラギン
	Asn(Me·CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)	: N <sup>4</sup> -メチル-N <sup>4</sup> -フェネチルアスパラギン
	Asn(CH <sub>2</sub> CHMePh)	: N <sup>4</sup> -(2-フェニル)プロピルアスパラギン
10	Asp(R1)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-フェニルピペラジン アミド
	Asp(R2)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-フェニルピペリジン アミド
	Asp(R3)	: アスパラギン酸 $\beta$ -インドリン アミド
	Asp(R4)	: アスパラギン酸 $\beta$ -1-アミノインダン アミド
	Asp(R5)	: アスパラギン酸 $\beta$ -1-アミノテトラヒドロナフタレン アミド
15	Asp(R6)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-アセチルピペラジン アミド
	Asp(R7)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(2-クロロフェニル) ピペラジン アミド
	Asp(R8)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(3-クロロフェニル) ピペラジン アミド
20	Asp(R9)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(4-クロロフェニル) ピペラジン アミド
	Asp(R10)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン アミド
25	Asp(R11)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン アミド
	Asp(R12)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(2-エトキシフェニル) ピペラジン アミド

	Asp(R13)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(2-フルオロフェニル) ピ ペラジン アミド
	Asp(R14)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(4-フルオロフェニル) ピ ペラジン アミド
5	Asp(R15)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(3-トリフルオロメチルフ ェニル) ピペラジン アミド
	Asp(R16)	: アスパラギン酸 $\beta$ -4-(2-ピリジル) ピペラジン アミド
	Glu	: グルタミン酸
10	Gln(CH <sub>2</sub> Ph)	: N <sup>5</sup> -ベンジルグルタミン
	Gln(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)	: N <sup>5</sup> -フェネチルグルタミン
	Gln(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Ind)	: N <sup>5</sup> -(2-{インドール-3-イル}エチル)グルタミン
	Glu(R3)	: グルタミン酸 $\gamma$ -インドリン アミド
	Glu(R4)	: グルタミン酸 $\gamma$ -1-アミノインダン アミド
15	Glu(R5)	: グルタミン酸 $\gamma$ -1-アミノテトラヒドロナフタレン アミド
	Cys	: システイン
	Cta	: システイン酸
	Ser	: セリン
20	Ser(Bzl)	: O-ベンジルセリン
	Thr	: スレオニン
	Thr(Bzl)	: O-ベンジルスレオニン
	Pro	: プロリン
	Tpr	: チオプロリン
25	Hyp	: 4-ヒドロキシプロリン
	Hyp(Bzl)	: 4-ベンジロキシプロリン
	Azc	: アゼチジン-2-カルボン酸
	Pip	: ピペコリン酸 (ピペリジン-2-カルボン酸)



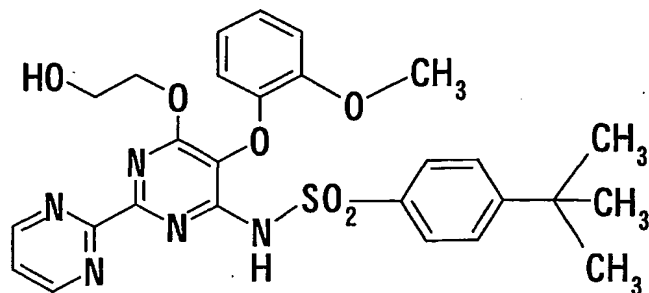
	Phe	: フェニルアラニン
	N-MePhe	: N-メチルフェニルアラニン
	Tyr	: チロシン
	Trp	: トリプトファン
5	mTrp	: 5-メチルトリプトファン
	N-MeTrp	: N( $\alpha$ )-メチルトリプトファン
	Trp(Me)	: N <sup>1n</sup> -メチルトリプトファン
	Trp(For)	: N <sup>1n</sup> -ホルミルトリプトファン
	Trp(Ac)	: N <sup>1n</sup> -アセチルトリプトファン
10	Phg	: フェニルグリシン
	Nal(1)	: 1-ナフチルアラニン
	Nal(2)	: 2-ナフチルアラニン
	Thi	: 2-チエニルアラニン
	Thg(2)	: 2-チエニルグリシン
15	Thg(3)	: 3-チエニルグリシン
	Acpr	: 1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸
	Acbu	: 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸
	Acpe	: 1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸
	Achx	: 1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸
20	Achp	: 1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸
	Tic	: テトラヒドロイソキノリン-2-カルボン酸
	Cpg	: シクロペンチルグリシン

また本明細書中で常用される保護基及び試薬を下記の略号で表記する。

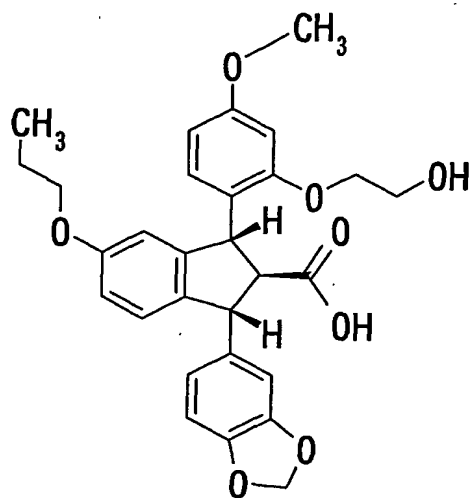
	AcOEt	: 酢酸エチル
25	Boc	: t e r t-ブトキシカルボニル
	Bzl	: ベンジル
	BrZ	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
	ClZ	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル

	Tos	: パラトルエンスルホニル
	For	: ホルミル
	OBzl	: ベンジルエステル
	OPac	: フェナシルエステル
5	ONB	: HONBエステル
	TFA	: トリフルオロ酢酸
	TEA	: トリエチルアミン
	IBCF	: イソブチルクロロホルメート
	DMF	: N, N-ジメチルホルムアミド
10	DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
	DCU	: N, N'-ジシクロヘキシルウレア
	HONB	: N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド
	HOBt	: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
15	DCM	: ジクロロメタン
	THF	: テトラヒドロフラン

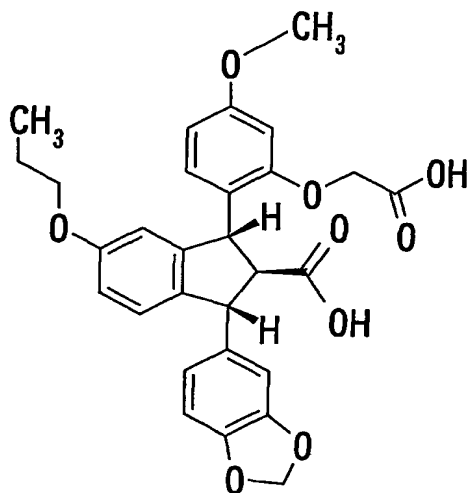
本発明で用いられる「エンドセリン受容体拮抗作用を有する化合物」は非ペプチド性の化合物であってもよく、例えば、以下に示すエンドセリン受容体拮抗作用を有する非ペプチド性の化合物なども同様な目的で使用する事ができる。



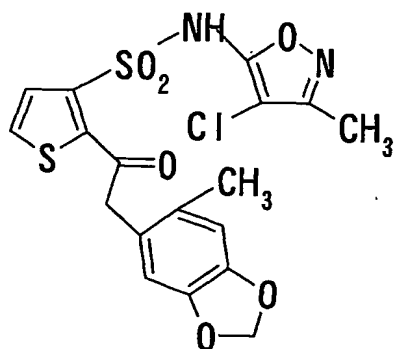
(Bosentan) ;



(SB-217242) ;



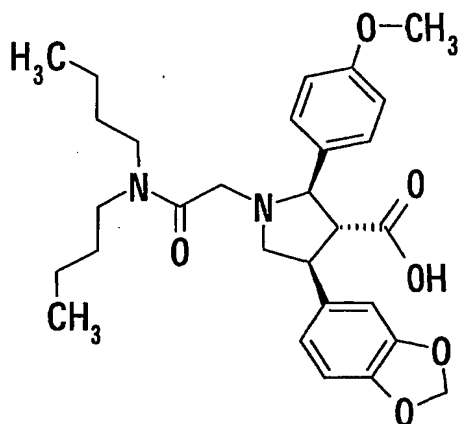
(SB-209670) ;



(TBC-11251) ;

Cyclo [-Asp-Pro-Val-Leu-Trp-]

(BQ-123) ;



5 (ABT-627) ; など

上記化合物は、公知の方法又は上記の文献の開示に従って若しくは準じて製造することができる。

本発明において、エンドセリン拮抗作用を有する化合物、特に式〔I〕の化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグ等を含有する製剤は、低毒性で、動物と  
 10 りわけ哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対する悪性腫瘍の予防治療剤、悪性腫瘍の骨転移抑制剤および悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤として有用である。

悪性腫瘍としては、例えば、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）の癌（例、乳癌、前立腺癌、  
 15 膀胱癌、胃癌、肺癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌、肛門癌）、食道癌、十二指腸癌、頭頸部癌（舌癌、咽頭癌）、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮癌（子宮体癌、子宮頸癌）、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管腫、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ  
 20 肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫など）、白血病な

どの悪性腫瘍などが挙げられるが、なかでも、骨転移を伴う悪性腫瘍等が好ましく、とりわけ、前立腺癌、乳癌等が好ましい。

エンドセリン拮抗作用を有する化合物、特に式〔I〕の化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグ等を含有する製剤は、前立腺癌の骨転移抑制剤、乳癌の骨転移抑制剤、前立腺癌に起因する疼痛の緩和剤、乳癌に起因する疼痛の緩和剤などとして好ましく用いられる。

また、本発明においてはエンドセリン拮抗作用を有する化合物、特に式〔I〕の化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグとともに癌を含む悪性腫瘍の予防及び治療に有効な他の医薬活性成分を併用してもよい。

このような医薬活性成分としては、例えば癌を含む悪性腫瘍の治療に供することのできる種々の薬剤（ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤（BRM）、細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤など）が挙げられる。具体的には、免疫抑制作用の低い医薬、例えば、内分泌療法薬（LH-RHアゴニストおよびアンタゴニスト、性ホルモンアンタゴニスト、性ホルモン合成阻害薬など）、癌に選択的なチロシンキナーゼなどの遺伝子産物（EGF受容体、HER2／erb-2、HER3／erb-3、HER4／erb-4、PDGF受容体、VEGF受容体など）を標的とした医薬、さらには癌ワクチン療法薬などが挙げられる。

癌ワクチン療法薬としては、（1）腫瘍抗原またはそれに類する腫瘍細胞由来のタンパク質、その部分ペプチドまたはこれらを含む融合タンパク質、（2）これらタンパク質またはペプチドをコードし、生体内で発現しうるDNA断片やそれを含有するリポソーム、（3）そのDNA断片を含むウイルスまたはプラスミドなどが挙げられる。

癌ワクチン療法薬として用いることのできる腫瘍細胞由来のタンパク質としては、例えば、メラノーマ関連抗原（例、MAGE-1、MAGE-3、MART-1、gp100、チロシンキナーゼなど）、前立腺特異抗原（PSA）、HER2タンパク質、MUC-1ムチン、hCG、ガストリン、熱ショックタンパク質、ヒトパピローマウイルスのE7タンパク質、癌胎児性抗原（CEA）、変異R

as 蛋白などが挙げられる。

このように本発明の医薬組成物は単剤として使用しても優れた抗癌作用を示すが、さらに他の抗癌剤と併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強させることができる。その他、併用による利点として、互いの薬剤の使用量を削減することが可能となり、これによって副作用が軽減し、癌患者のクオリティ・オブ・ライフ：Quality of Life（例えば、Performance Stasisや疼痛の軽減、浮腫の抑制、食欲増進、体重増加など）を改善することにも大きく貢献することが挙げられる。

本発明の医薬組成物に併用し得る併用薬を以下に具体的に例示する。

10 該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルステルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、  
15 アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど）、LH-RHアンタゴニスト、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、  
20 ポロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミドなど）、5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アピラテロンなど）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾールなど）などが挙げられる。  
25

該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイト

ロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、プスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピボプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスビジウム、フォテムスチン、ブレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンなどが挙げられる。

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフルなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タプロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリピン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾプリン、アンバムスチンなどが挙げられる。

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルピシン、塩酸ドキソルピシン、塩酸アクリラルピシン、塩酸ピラルピシン、塩酸エピルピシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルピシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルピシンなどが挙げられる。

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、ビノレルビンなどが挙げられる。

該「免疫療法剤 (BRM)」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾールなどが挙げられる。

該「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ハレグリン (HER2リガンド) など〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor) - 1、IGF - 2 など〕、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10 など〕、(4) その他の細胞増殖因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF $\beta$  (transforming growth factor $\beta$ )、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor) など〕などが挙げられる。

該「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体 (HER2)、インシュリン受容体-1、インシュリン受容体-2、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2などが挙げられる。

該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、ハーセプチン (HER2レセプター抗体) などが挙げられる。

前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、



トポイソメラーゼⅠ阻害薬（例、イリノテカン、トポテカンなど）、トポイソメラーゼⅡ阻害薬（例えば、ソブゾキサンなど）、分化誘導剤（例、レチノイド、ビタミンD類など）、血管新生阻害薬、 $\alpha$ -ブロッカー（例、塩酸タムスロシンなど）、癌抗原、DNA、レクチン、糖質、脂質なども用いることができる。

5       本発明の医薬組成物と併用薬との併用に際しては、本発明の医薬組成物と併用薬の投与時期は限定されず、本発明の医薬組成物と併用薬とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

10       本発明の医薬組成物と併用薬の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の医薬組成物と併用薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の医薬組成物と併用薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の医薬組成物  
15       と併用薬とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の医薬組成物→併用薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。以下、これらの投与形態をまとめて、本発明  
20       の併用剤と略記する。

      本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の医薬組成物または（および）上記併用薬を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることができる。

25       本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、本発明の医薬組成物に使用されるものと同様のものを使用することができる。

      さらに、本発明の医薬組成物または併用剤は、例えば（１）手術、（２）遺伝子療法、（３）アンジオテンシンⅡなどを用いる昇圧化学療法、（４）温熱療法、（５）凍結療法、（６）レーザー焼灼法、（７）放射線療法などの前または後、

あるいはこれら2～3種を組み合わせた治療の前または後に使用することができる。

この方法によって、耐性発現の阻止、無病期 (Disease-Free Survival) の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命などの効果が得られる。

- 5       また、本発明の医薬組成物または併用剤による治療と、支持療法〔(i)各種感染症の併発に対する抗生物質（例えば、パンスポリンなどのβ-ラクタム系、クラリスロマイシンなどのマクロライド系など）の投与、(ii)栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、(iii)疼痛緩和のためのモルヒネ投与、(iv)悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、  
10       ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱などのような副作用を改善する薬剤の投与および(v)癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与など〕を組み合わせることもできる。

- 前記の処置を施す前または施した後に、本発明の医薬組成物または併用剤を経口投与（徐放性を含む）、静脈内投与（bolus、infusion、包接体を含む）、  
15       皮下および筋注（bolus、infusion、徐放性を含む）、経皮、腫瘍内および近位投与によって投与するのが好ましい。

- （1）手術、（2）アンジオテンシンIIなどを用いる昇圧化学療法、（3）遺伝子療法、（4）温熱療法、（5）凍結療法、（6）レーザー焼灼法、（7）放射線療法の前に本発明の医薬組成物または併用剤を投与する場合の時期としては、  
20       例えば、手術等の前、約10分～約24時間以内である。

手術等の後に本発明の医薬組成物または併用剤を投与する場合の時期としては、例えば、手術等の後、約10分～約24時間以内である。

- 例えば式〔I〕の化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有する本発明の製剤は、経口的及び非経口的に投与できる。非経口的には、例えば注射投与、  
25       吸入法、直腸投入あるいは局所投与により用いることができ、経口的には、例えば粉末、顆粒、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、ピル剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤等として用いることができ、それらは少なくとも一つの式

〔I〕の化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを単独で、あるいは薬理的に許容される担体（アジュバンド剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤等）と混合して用いることができる。

また、本発明により、（１）内分泌療法薬（ＬＨ－ＲＨアゴニストおよびアンタゴニスト、性ホルモンアンタゴニスト、性ホルモン合成阻害薬など）、好ましくは、ＬＨ－ＲＨアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど）などのＬＨ－ＲＨアナログと（２）エンドセリン拮抗作用を有する化合物、好ましくは、エンドセリン拮抗作用を有するペプチド性化合物、より好ましくはエンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物とを組み合わせる（併用することを特徴とする）悪性腫瘍の予防治療剤；悪性腫瘍の骨転移抑制剤；悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤；などが提供される。

本発明において、製剤中における式〔I〕の化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグの含有割合は、通常、０．０１ないし１００重量％、好ましくは０．１ないし５０重量％である。

医薬用の組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。本明細書において、注射投与とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法等を含むものである。注射用調剤、例えば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤又は湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調整されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液等の非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液又は懸濁液であってよい。使用することのできるペーヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液等が挙げられる。さらに、通常溶剤又は懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。

直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えばココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液

体で、直腸内で融解し、薬物を放出するもの等と混合して製造されることができ  
る。

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル  
剤等の上記したものがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は、  
5 少なくとも一つの添加物、例えばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マ  
ルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キ  
トサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラ  
ーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド  
類と混合することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添  
10 加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレート等の滑  
沢剤、パラベン類、ソルビン酸等の保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロー  
ル、システイン等の抗酸化剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与  
剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤等が挙げられる。錠剤及びピル剤はさら  
にエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤  
15 は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、  
溶液剤等が挙げられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば  
水を含んでいてよい。

ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与  
時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行ってい  
20 る病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

また、本発明で用いられるエンドセリン拮抗作用を有する化合物は、徐放性製  
剤とすることもできる。特に、エンドセリン拮抗作用を有するペプチド性化合物  
は、エンドセリン拮抗作用を有する非ペプチド性化合物と比較すると、徐放性製  
剤を製造するのに有利であり、徐放性製剤とすることにより、血中濃度の維持、  
25 投薬回数の低減、副作用の軽減などの効果が期待できる。

本発明の徐放性製剤は、エンドセリン拮抗作用を有する化合物又はその塩若し  
くはそのプロドラッグを含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマ  
ーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型

の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニル  
5 プチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-PO、RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、  
10 オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラプリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグツドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコース

などの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F 68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスボビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 100  $\mu\text{m}$  ないし約 1,500  $\mu\text{m}$  であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約 1 ないし約 15 % (w/w)、好ましくは約 1 ないし約 10 % (w/w)、さら

に好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

5 II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及びpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

10 核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w) である。

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

25 噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パン



コーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

式〔I〕の化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有する本発明の製剤は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、成人（60kg）の前立腺癌の骨転移抑制剤として投与する場合、経口投与では1日量30ないし1000mg、好ましくは100ないし1000mg、静注では1日量1ないし500mg、3ないし300mg、好ましくは30ないし200mgを1日1回又は2ないし4回に分けて投与するのが好ましい。

特に、静注で1日量3ないし300mg、好ましくは30ないし200mgを1日1回又は2ないし4回に分けて投与するのが好ましい。

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例

##### 試験例1

癌の骨転移に対するエンドセリンA及びB受容体拮抗作用を有する化合物1の抑制効果

化合物1：シクロ〔D- $\alpha$ -アスパルチル-3-〔（4-フェニルピペラジン-1-イル）カルボニル〕-L-アラニル-L- $\alpha$ -アスパルチル-D-2-（2-チエニル）グリシル-L-ロイシル-D-トリプトフィル〕ジナトリウム塩

（cyclo〔D- $\alpha$ -aspartyl-3-〔（4-phenylpiperazin-1-yl）carbonyl〕-L-alanyl-L- $\alpha$ -aspartyl-D-2-（2-thienyl）glycyl

—L—leucyl—D—tryptophyl] disodium salt)

方法：

ET-1 を発現しているヒト前立腺癌細胞株 (LNCaP C4-2)、乳癌細胞株 (MCF-7、ZR-75-1) などを用いても可能であるが、再現性などを考慮して、Nelson  
5 らの方法 (Urology、第53巻、1063-1069、1999年) に準  
じて本化合物の効果を検討することができる。具体的には、ヒト羊膜由来 WISH 細胞にET-1 の発現ベクターを導入した細胞の懸濁液を作成し、麻酔した4-6週齢の雄性ヌードマウスの下肢に移植する ( $2 \times 10^6$  細胞/0.1 mL)。移植後、化合物または vehicle をヌードマウスの皮下に投与し、  
10 21日間飼育を続ける。ヌードマウスを麻酔下に屠殺後、下肢を取り出し、緩衝ホルマリン液で固定した後、エタノール (70-100%) を用いて脱水 (12日間) 後に、キシレンで脱脂を行い、メチルメタクリレートに包埋する。この膝側の脛骨・腓骨結合部から足首側の脛骨・腓骨結合部にかけて厚さ  $300 \mu\text{m}$  の連続切片を作成し、各切片の高解像度ソフトX線写真を作成し、顕微鏡下で脛骨または腓骨周囲の新生骨をカウントし、vehicle 群に対する抑制率を算  
15 出する。

製剤例

本発明の式 [I] の化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを有効成分として含有する悪性腫瘍の予防治療剤、悪性腫瘍の骨転移抑制剤および悪性腫瘍に  
20 起因する疼痛の緩和剤は、例えば、次の様な処方によって製造することが可能である。なお、以下の化合物 1 は上記試験例で用いた化合物 1 を示す。

1. カプセル剤

	(1) 化合物 1	10 mg
25	(2) ラクトース	90 mg
	(3) 微結晶セルロース	70 mg
	(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg
	1 カプセル	180 mg

(1)、(2)と(3)及び(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 2. 錠剤

	(1) 化合物1	10 mg
5	(2) ラクトース	35 mg
	(3) コーンスターチ	150 mg
	(4) 微結晶セルロース	30 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	1錠	230 mg
10	(1)、(2)、(3)、(4)の2/3及び(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)及び(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。	

## 3. 注射剤

	(1) 化合物1	10 mg
	(2) イノシット	100 mg
15	(3) ベンジルアルコール	20 mg
	1アンプル	130 mg

(1)、(2)、(3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

## 4. 注射剤

20 組成：1バイアル中に化合物1を5mg、10mg、25mg、50mg又は100mg含有する凍結乾燥製剤（生理食塩水に溶解して投与）。

製法：①（5mg）

25 化合物1 122.5gを注射用水 49Lに溶解し、得られた溶液を除菌フィルター（ミリディスク）でろ過することで、無菌化する。無菌室内で菌汚染に注意しながら、得られた溶液を2mlずつバイアルに充填し、ゴム栓を半打栓後、凍結乾燥機庫内に搬入、通常の方法で凍結乾燥した。40時間後に、乾燥空気の導入による凍結乾燥機庫内の復圧及び全打栓を行った。プラスチック製のフィリップオフキャ

ップで巻締め製剤とした。

② (10 mg)

①と同様に化合物 1 245 g 及び注射用水 49 L を用い、注射用の製剤とした。

5

③ (25 mg)

①と同様に化合物 1 612.5 g 及び注射用水 49 L を用い、注射用の製剤とした。

④ (50 mg)

10

①と同様に化合物 1 190 g 及び注射用水 7.6 L を用い、注射用の製剤とした。

⑤ (100 mg)

①と同様に化合物 1 361 g 及び注射用水 7.22 L を用い、注射用の製剤とした。

15

### 産業上の利用可能性

本発明によると、式〔I〕の化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグが悪性腫瘍の予防治療効果があり、悪性腫瘍の骨転移抑制、悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和等にも有用である。

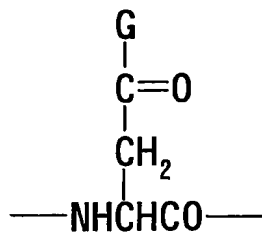
## 請求の範囲

1. エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有してなる悪性腫瘍の予防治療剤。
- 5 2. エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有してなる悪性腫瘍の骨転移抑制剤。
3. エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを含有してなる悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤。
4. 悪性腫瘍が骨転移を伴う悪性腫瘍である請求項 1 ないし 3 記載の剤。
- 10 5. 悪性腫瘍が前立腺癌である請求項 1 ないし 3 記載の剤。
6. 悪性腫瘍が乳癌である請求項 1 ないし 3 記載の剤。
7. エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物が式〔I〕

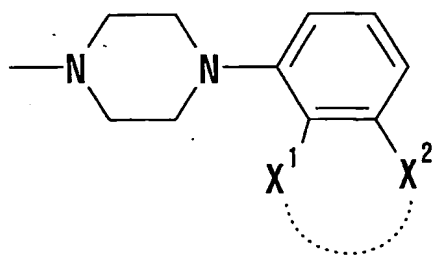


- 〔式中、X及びYはそれぞれD-、L-又はDL-体の $\alpha$ -アミノ酸残基、AはD-酸性- $\alpha$ -アミノ酸残基、BはD-又はL-中性- $\alpha$ -アミノ酸残基、CはL- $\alpha$ -アミノ酸残基、Eは芳香環基を有するD- $\alpha$ -アミノ酸残基を示す〕で表される環状ヘキサペプチドである請求項 1 ないし 3 記載の剤。

8. Xが式：



- 20 〔式中、Gは式：



(式中、 $X^1$ 及び $X^2$ はそれぞれ水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基を示すか、 $X^1$ と $X^2$ とが結合して環を形成する)で表される基を示す]で表される基；

Yがアスパラギン酸、グルタミン酸、アラニン、プロリン、ロイシン又はトリプトファン残基；AがD-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-システイン酸、D-ホモシステイン酸、D- $\beta$ -(5-テトラゾリル)アラニン又はD-2-アミノ-4-(5-テトラゾリル)酪酸残基；Bが $C_{1-6}$ アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいフェニルグリシン、フェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-チエニルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペリジン-2-カルボン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸及び1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸からなる群から選ばれるD-又はL-中性- $\alpha$ -アミノ酸残基；Cが $\alpha$ -アミノ基が $C_{1-6}$ アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいL-ロイシン、L-ノルロイシン又はL-トリプトファン残基；及びEがD-トリプトファン、D-5-メチルトリプトファン、D-フェニルアラニン、D-チロシン、D-1-ナフチルアラニン、D-2-ナフチルアラニン、D-3-ベンゾチエニルアラニン、D-4-ピフェニルアラニン又はD-ペンタメチルフェニルアラニン残基である請求項7記載の剤。

9. Xがトリプトファン、L-( $\beta$ -4-フェニルピペラジンアミド)アスパラギン酸、L-[ $\beta$ -4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンアミド]アスパラギン酸、L-N( $\delta$ )-フェニルアセチルオルニチン、L-( $N^4$ -[インドール-3-イル]アセチル)オルニチン、L-(4-ベンジルオキシ)プロリン、L-( $N^5$ -ベンジ

ル) グルタミン又はL-(N( $\delta$ )-[インドール-3-イル] エチル) アスパラギン残基; YがL-アスパラギン酸又はL-ロイシン残基; AがD-アスパラギン酸残基; BがD-2-チエニルグリシン残基; CがL-ロイシン、L-フェニルアラニン又はL-トリプトファン残基; 及びEがD-トリプトファン残基である請求項7記載の剤。

10. エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物が式



[式中、Asp(R1)はアスパラギン酸 $\beta$ -4-フェニルピペラジンアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。] で表される環状ペプチド又はそのジナトリウム塩である請求項1ないし3記載の剤。

11. エンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする悪性腫瘍の予防治療方法、骨転移抑制方法、又は悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和方法。

12. 悪性腫瘍の予防治療剤、骨転移抑制剤、又は悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤を製造するためのエンドセリン拮抗作用を有する環状ペプチド性化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグの使用。

13. エンドセリン拮抗作用を有する化合物又はその塩若しくはそのプロドラッグを徐放することを特徴とする悪性腫瘍の予防治療剤、骨転移抑制剤、又は悪性腫瘍に起因する疼痛の緩和剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07046

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K38/00, 38/12, A61P35/00, 35/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K38/00-38/58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), CAPLUS (STN), BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG),  
JICST FILE (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/00198 A2 (California Institute of Technology), 04 January, 2001 (04.01.01), & AU 200060650 A	1-10, 12, 13
Y	WO 99/19346 A1 (BASF AG), 22 April, 1999 (22.04.99), See Claim 5 & DE 19745151 A1 & AU 9896264 A & ZA 9809313 A & EP 1023318 A1 & JP 2001-519440 A	1-10, 12, 13
Y	DRIMAL, Jan et al., Enhanced endothelin ET <sub>B</sub> receptor down-regulation in human tumor cells, European Journal of Pharmacology, 12 May, 2000 (12.05.00), Vol.396, Issue 1, pages 19 to 22 See endothelin receptor antagonist PD142893	1-10, 12, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 October, 2002 (22.10.02)	Date of mailing of the international search report 05 November, 2002 (05.11.02)
--	--

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07046

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1072597 A1 (Pfizer Ltd.), 31 January, 2001 (31.01.01), See Claim 12 & BR 200003233 A & BR 200102165 A & CA 2315614 A1 & CA 2349057 A1 & JP 2001-64262 A & JP 2002-20385 A & JP 2002-34585 A & US 2002/0012977 A1 & US 2002/0019408 A1 & US 6387915 B2	1-10, 12, 13
Y	WO 98/27070 A1 (BASF AG), 25 June, 1998 (25.06.98), See Claim 5 and page 40, column 1 & DE 19700884 A1 & AU 9856594 A & AU 740351 B & NO 9902976 A & ZA 9711305 A & EP 946524 A1 & CZ 9902206 A3 & SK 9900777 A3 & CN 1247533 A & BR 9714047 A & NZ 336157 A & KR 2000057642 A & MX 9905574 A1 & HU 200000553 A2 & JP 2001-506243 A & US 6448248 B1	1-10, 12, 13
Y	EP 528312 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 February, 1993 (24.02.93), & NO 9203142 A & NO 310295 B1 & CA 2075878 A & FI 9203619 A & EP 528312 B1 & JP 6-9689 A & JP 8-225595 A & JP 2677489 B2 & JP 2726647 B2 & US 5616684 A & US 5883075 A & DE 69220861 E & ES 2103857 T3 & FI 106031 B1 & BR 1100486 B1	1-10, 12, 13
Y	EP 626174 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 November, 1994 (30.11.94), & NO 9401462 A & CA 2121724 A & FI 9401826 A & JP 7-89868 A & JP 8-239325 A & JP 2752580 B2 & JP 2793542 B2 & JP 10-251160 A & US 6147051 A	1-10, 12, 13
A	EP 1004317 A1 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 31 May, 2000 (31.05.00), & WO 99/07412 A1 & JP 11-116501 A & AU 9886471 A & KR 2001022378 A	1-10, 12, 13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07046

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Since mammals involve humans, the invention as set forth in claim 1 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/07046

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K38/00, 38/12, A61P35/00, 35/04, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K38/00-38/58

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), CAPLUS (STN), BIOSIS (DIALOG),  
WPI (DIALOG), JICSTファイル (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/00198 A2 (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 2001.01.04 & AU 200060650 A	1-10, 12, 13
Y	WO 99/19346 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 1999.04.22 See claim 5. & DE 19745151 A1 & AU 9896264 A & ZA 9809313 A & EP 1023318 A1 & JP 2001-519440 A	1-10, 12, 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.10.02

国際調査報告の発送日

05.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 俊生



4C

8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	DRIMAL, Jan et al., Enhanced endothelin ET <sub>B</sub> receptor down-regulation in human tumor cells, European Journal of Pharmacology, May 12, 2000, Volume 396, Issue 1, pages 19-22 See endothelin receptor antagonist PD142893.	1-10, 12, 13
Y	EP 1072597 A1 (PFIZER LIMITED) 2001. 01. 31 See claim 12. & BR 200003233 A & BR 200102165 A & CA 2315614 A1 & CA 2349057 A1 & JP 2001-64262 A & JP 2002-20385 A & JP 2002-34585 A & US 2002/0012977 A1 & US 2002/0019408 A1 & US 6387915 B2	1-10, 12, 13
Y	WO 98/27070 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 1998. 06. 25 See claim 5 and page 40 column 1. & DE 19700884 A1 & AU 9856594 A & AU 740351 B & NO 9902976 A & ZA 9711305 A & EP 946524 A1 & CZ 9902206 A3 & SK 9900777 A3 & CN 1247533 A & BR 9714047 A & NZ 336157 A & KR 2000057642 A & MX 9905574 A1 & HU 200000553 A2 & JP 2001-506243 A & US 6448248 B1	1-10, 12, 13
Y	EP 528312 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1993. 02. 24 & NO 9203142 A & NO 310295 B1 & CA 2075878 A & FI 9203619 A & EP 528312 B1 & JP 6-9689 A & JP 8-225595 A & JP 2677489 B2 & JP 2726647 B2 & US 5616684 A & US 5883075 A & DE 69220861 E & ES 2103857 T3 & FI 106031 B1 & BR 1100486 B1	1-10, 12, 13
Y	EP 626174 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1994. 11. 30 & NO 9401462 A & CA 2121724 A & FI 9401826 A & JP 7-89868 A & JP 8-239325 A & JP 2752580 B2 & JP 2793542 B2 & JP 10-251160 A & US 6147051 A	1-10, 12, 13
A	EP 1004317 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 2000. 05. 31 & WO 99/07412 A1 & JP 11-116501 A & AU 9886471 A & KR 2001022378 A	1-10, 12, 13

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、哺乳動物にはヒトが含まれるから、請求の範囲11に記載の発明は、治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**